
This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 202 B

(21) A bejelentés száma: 4110/90
(22) A bejelentés napja: 1986. 12. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
85/31637 1985. 12. 23. GB

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 239/28

(40) A közzététel napja: 1987. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 09. 28. SZKV 92/09

(72) Feltalálók:

Whittle, Alan John, Bracknell, Berkshire (GB)
Salmon, Roger, Bracknell, Berkshire (GB)
McDonald, Edward, Bracknell, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

Imperial Chemical Industries PLC.,
London (GB)

(54)

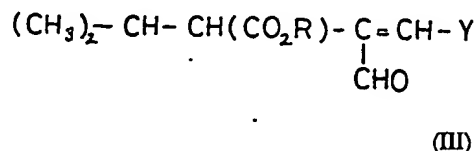
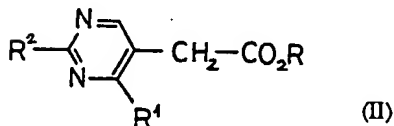
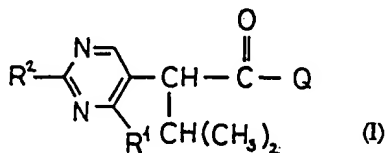
Eljárás pirimidinszármazékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben R¹ hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, R² az α-helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent, és Q 1–6 szénatomos alkoxycsoportot vagy hidroxycsoportot jelent –, oly módon, hogy

a) a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent és R¹ és R² jelentése a fenti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatják, vagy

b) a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetil-amino-csoportot jelent és R jelentése a fenti – (IV) általános képletű amidinekkel reagáltatják – a képletben R² jelentése a fenti –, és kívánt esetben az így kapott észtereket a megfelelő szabad savakká hidrolizálják.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben

R^1 hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent,

R^2 az α -helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 3–6 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent, és

Q 1–6 szénatomos alkoxycsoportot vagy hidroxilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek újak, és inszekticid és akaricid hatású pirimidinszármazékok előállításában kiindulási anyagokként használhatók fel.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^1 hidrogénatomot, klóratomot vagy fluoratomot, R^2 pedig prop-2-il-, but-2-il-, pent-2-il-, pent-3-il-, 2-metil-prop-2-il-, 2-metil-but-2-il-, ciklopropil-, 1-metil-ciklopropil- vagy ciklohexilcsoportot jelent, és Q jelentése a fenti. Az utóbbi vegyületek közül példaként a következőket soroljuk fel:

RS-2-[2-(prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-2-[2-(1-metil-cikloprop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-[2-(2-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-2-[2-(2-metil-but-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-2-(2-ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-2-[4-klór-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

RS-2-[4-fluor-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter,

és a megfelelő szabad karbonsavak.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben Q 1–6 szénatomos alkoxycsoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R^1 és R^2 jelentése a fenti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatjuk. Reagensként előnyösen 2-jód-propánt, bázisként célszerűen lítium-hexametil-diszilil-amidot használunk. A (II) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő amidinvegyületet 1-formil-borostyánkősav-dialkil-észterrel reagáltatjuk, majd az így kapott 4-hidroxi-vegyületet a kívánt 4-hidrogén- vagy 4-halogén-származékká alakítjuk.

Ennek az eljárásváltozatnak egy lehetséges módját – a kiindulási anyagok előállításával együtt – az (A) reakcióvázlaton szemléltetjük. A képletekben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot, az LHMDs rövidítés lítium-hexametil-diszilil-amidot jelent, X klór- vagy brómatomot jelent, és R^2 jelentése a fenti.

Az R^1 helyén hidrogénatomot és Q helyén 1–6 szénatomos alkoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetil-amino-csoportot jelent és R jelentése a fenti – (IV) általános képletű amidinekkel reagáltatjuk – a képletben R^2 jelentése a fenti.

Ennek az eljárásváltozatnak egy lehetséges módját a (B) reakcióvázlaton szemléltetjük a kiindulási anyagok előállításával együtt. A képletekben R, R^2 és Y jelentése a fenti.

5 Kívánt esetben, Q helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a fentiek szerint kapott, Q helyén 1–6 szénatomos alkoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket hidrolizáljuk. A hidrolízist előnyösen lúgos körülmények között végezzük; reakcióközegként például vizes alkoholos nátrium-hidroxid-oldatot vagy lítium-hidroxid, tetrahidrofuran és víz elegyét használhatjuk.

A találmány szerinti eljárást az oldalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. A példákban a kiindulási anyagok előállítását is leírjuk.

Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódásokat δ értékekben, az infravörös spektrumok esetén az abszorpciós maximumokat ν értékekben adtuk meg.

20 A gáz-folyadék kromatográfiás vizsgálatokat 12,5 m hosszú, 0,2 mm belső átmérőjű Chromopak C. P. Sil 5 C. B. oszloppal felszerelt Hewlett-Packard 5890 típusú gázkromatográfval végeztük. Amennyiben mást nem közlünk, az injektálást 100 °C-on végeztük, és a hőmérsékletet 15 °C/perc sebességgel növeltük a 280 °C-os maximális értékre. A maximális hőmérsékletet 4 percig tartottuk fenn. Hordozógázként héliumot használtunk, és az oszlop fajnyomását 0,77 bar értékre állítottuk be.

Amennyiben mást nem közlünk, az NMR-spektrumokat Jeol FX270 NMR-spektrométeren 270 MHz frekvencián vettük fel. Ha Jeol FX90A, illetve Jeol PMX60 spektrométert használtunk, a frekvenciát 90 MHz, illetve 60 MHz értékre állítottuk be.

A ^{19}F NMR-spektrumokat Jeol FX90Q spektrométeren, 84,26 MHz frekvencián vettük fel.

Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódásértékeket tetrametil-szilán, illetve klór-trifluor-metán belső standardra vonatkoztatva ppm egységekben tüntettük fel.

40 A tömegspektrumok felvételéhez Jeol DX303, Kratos MS80, vagy Hewlett-Packard HP 5992 típusú spektrométert használtunk.

1. példa

2,2-Dimetil-propionamidin-hidroklorid előállítása

86 g 2-ciano-2-metil-propán 60 ml etanollal készített, 0 °C-os oldatába körülbelül 59 g vízmentes hidrogén-klór-id-gázt vezetünk. Az oldatok 60 órán át szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C-on) tartjuk, majd 1000 ml dietil-éterrel hígítjuk. A kivált 1-etoxi-1-imino-2,2-dimetil-propán-hidrokloridot kiszűrjük, a szűrőn dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. A kapott terméket 150 ml etanolban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióba szobahőmérsékleten a szilárd anyag teljes mértékű feloldódásáig ammóniagázt vezetünk.

A kapott elegyet 40 órán át szobahőmérsékleten tartjuk; majd 500 ml dietil-éterrel hígítjuk, és a kivált csapadékot leszűrjük és szárítjuk. 25,75 g 2,2-dimetil-propionamidin-hidrokloridot kapunk; op.: 192–194 °C.

A szűrlet bepárlásakor további 50,29 g terméket kapunk.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3300, 3100, 1680, 1520, 1230, 995, 980 cm^{-1} .

2. példa

(RS)-Formil-borostyánkősav-dietil-észter előállítás

10,0 g finoman elosztott nátrium 100 ml vízmentes toluollal készített szuszpenziójához részletekben 20 ml etanolt adunk, majd az elegyet 3,5 órán át 80 °C-on tartjuk. A kapott sárga szuszpenziót 20 °C-ra hűtjük, és a szuszpenzióba 1 óra alatt 70,0 g borostyánkősav-dietil-észter és 35,0 g hangyasav-etil-észter elegyét csepegtetjük. A reagens beadagolása közben az elegyet 20–30 °C-on tartjuk. Ezután az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd óvatosan 100 ml vizet adunk hozzá.

A vizes fázist elválasztjuk, 50 tömeg %-os vizes kénsavoldattal semlegesítjük, és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 66 g folyékony maradékot csökkentett nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 46,0 g (RS)-formil-borostyánkősav-dietil-észtert kapunk; fp.: 82–86 °C/0,53 Hgmm.

NMR-spektrum alapján a termék a keto- és enol-formát körülbelül 1:1 arányban tartalmazza.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 1,10–1,40 (m, 3H), 2,90 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,75 (t, $J = 7$ Hz, 0,5H), 4,00–4,40 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 11$ Hz, 0,5H), 9,92 (s, 0,5H), 11,5 (d, $J = 11$ Hz, 0,5H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 3300, 2980, 1735, 1665, 1175, 1030 cm^{-1} .

3. példa

5-(Etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása

6,9 g nátriumot 120 ml etanolban oldunk, és az oldatot részletekben, keverés közben 41,0 g 2,2-dimetil-propionamidin-hidroklorid 150 ml etanollal készített szuszpenziójához adjuk. A kivált nátrium-kloridot kiszűrjük, és a szűrlethez szobahőmérsékleten, keverés közben 60 g (RS)-formil-borostyánkősav-dietil-észtert csepegtetünk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a szilárd maradékot petroléterrel (fp.: 60–80 °C) mossuk. 40 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk; op.: 98–102 °C. A petroléteres mosófolyadékot bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás úton (adszorbens: szilikagél, eluálószer: 1:1 térfogatarányú etil-acetát:petroléter (fp.: 60–80 °C/elegy) tisztítjuk. További 15 g terméket kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,44 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,5 (széles s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3400, 1735, 1660, 1570, 1460, 1375, 1335, 1275, 1155, 1030, 980 cm^{-1} .

4. példa

4-Klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása

15,0 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-4-hidroxi-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidinhez részletekben 30 ml foszfor-oxi-kloridot adunk. Exoterm reakció zajlik le. A kapott elegyet jégre öntjük, nátrium-karbonáttal semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. 11,35 g 4-klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk. Az olajos termék állás közben megszilárdul, és 42–44 °C-on olvadó kristályokat képez.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 1,29 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,71 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 8,51 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1735, 1580, 1520, 1420, 1250, 1180, 1025, 880 cm^{-1} .

5. példa

5-(Etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin előállítása

18 g 4-klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin, 180 ml toluol, 36 g cinkpor és 180 ml nátrium-kloriddal telített 3 mólos ammónium-hidroxid-oldat elegyét 120 órán át 100 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és a szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrletből elválasztjuk a szerves fázist, és a vizes fázist etil-acetáttal mossuk. A szerves fázist egyesítjük a mosófolyadékkal, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 16 g olajos maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként di-klór-metánt használunk. 12 g sárga olajos 5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,55 (s, 2H), 4,2 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 8,6 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1735, 1480, 1430, 1260, 1180, 1025 cm^{-1} .

6. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása

1,2 g 5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába –78 °C-on 10,8 ml 1 mólos vízmentes tetrahidrofuránhoz lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid oldatot csepegtetünk. A kapott oldatot 90 percig –78 °C-on keverjük, majd az elegybe 2,7 ml 2-jód-propánt csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, ezután vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott 1,48 g olajos maradékot csökkentett nyomáson desztilláljuk. 0,9 g szintelen olajos (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk; fp.: 130 °C/0,08 Hgmm.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,8, 1,05 (2d, J = 7 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,2–2,5 (m, 1H), 3,1 (d; J = 9 Hz, 1H), 4,2 (q, J = 7 Hz, 2H), 8,6 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2960, 1725, 1585, 1430, 1180, 1150, 1020 cm⁻¹.

7. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása

4-Klór-5-(etoxi-karbonil-metil)-2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidint a 6. példában leírt módon lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelenlétében 2-jód-propánnal reagáltatunk. (RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,8, 1,1 (2d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 1740, 1425 és 1190 cm⁻¹.

GLC retenció idő: 4,58 perc.

8. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-fluor-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása

1,41 g vízmentes kálium-fluorid, 1,88 g (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter és 0,38 g 18-korona-6 14 ml vízmentes szulfolánnal készített szuszpenzióját 24 órán át vízmentes nitrogénatmoszférában 150 °C-on keverjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre (körülbelül 22 °C-ra) hűtjük, majd vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A barna folyékony maradékot tisztítás céljából szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metánt használunk. 0,8 g narancsvörös folyékony (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-4-fluor-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,8, 1,05 (2d, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 8,8 (d, 1H) ppm.

GLC retenció idő: 3,82 perc.

9. példa

Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket a megfelelő nitrilekből kiindulva (a kereskedelmi forgalomban nem kapható kiindulási nitrilek előállítását a 14. és 15. példában ismertetjük). Amennyiben a reakcióidők az 1. példában közöltektől eltérnek, az iminoéter képződéséhez vezető reakció idejét (reagáltatás hidrogén-kloriddal) és az amidin képződéséhez vezető reakció idejét (reagáltatás ammóniával) külön feltüntetjük.

(i) 2-Metil-propionitrilből kiindulva 2-metil-propionamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 18 órát igényel (a reakció megindítása céljából az elegyet 30 °C-ra kell melegítenünk). Az ammóniás reakció 48 órát igényel.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3300, 3100, 1680, 1520 cm⁻¹.

(ii) Ciklopropán-karbonitrilből kiindulva ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 6 napot, az ammóniás reakció 16 órát igényel. A termék 55–58 °C-on olvad.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,85 (m), 1,2 (m), 1,7 (m) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3400, 3200, 1650, 1460, 1380, 1310, 1150, 1040, 940 cm⁻¹.

(iii) 2,2-Dimetil-butironitrilből kiindulva 2,2-dimetil-butiramidin-hidrokloridot állítunk elő. A termék 128–129 °C-on olvad.

15 Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3350–2630, 1670, 1510, 1460, 1380, 1300, 1210, 1085 cm⁻¹.

(iv) 1-Metil-ciklopropán-karbonitrilből kiindulva 1-metil-ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridot állítunk elő. A hidrogén-kloridos reakció 1 órát, az ammóniás reakció 48 órát igényel.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,84 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 8,40–9,00 (széles, 3H) ppm.

25 Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 3200 (széles), 1670, 1530, 1085, 960, 890 cm⁻¹.

10. példa

(RS)-4-(Dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-buténkarbonsav-etil-észter, (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-buténkarbonsav-etil-észter és elegyeik előállítása

(i) 2-(1-Metil-etil)-2-(2,2-dietoxi-etil)-malonsav-di-
etil-észter előállítása [Bull. Soc. Chim. France 1761 (1965)]

35 4,8 g 50 tömeg%-os olajos nátrium-hidrid diszperziót petroléterrel (fp.: 40–60 °C) olajmentesre mosunk, majd vízmentes dimetil-formamidban szuszpendálunk. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük. A szuszpenzióhoz részletekben 21,2 g 2-(1-metil-etil)-malonsav-di-
etil-észter

40 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 15 percig 10 °C-on keverjük. Ekkor további hidrogénfejlődés már nem észlelhető. A reakcióelegyhez 19,7 g kereskedelemben kapható bróm-acetaldehid-di-
etil-acetál (gyártja az Aldrich Chemical Company Limited, Gillingham, Nagy-Britannia)

45 25 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és a kapott vörösbarna oldatot 20 órán át 120–130 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és az elegyhez óvatosan 1000 cm³ jég-víz keveréket adunk. A kapott elegyet háromszor 250 ml di-
etil-éterrel extraháljuk.

50 A szerves oldatokat egyesítjük, kétszer 300 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott folyékony maradékot rövid Vigreux-oszlopon frakcionáltan desztilláljuk. 10,5 g 2-(1-metil-
etil)-2-(2,2-dietoxi-etil)-malonsav-di-
etil-észtert kapunk; fp.: 94–98 °C/0,1 Hgmm.

60 NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,0 (d, 6H), 1,2 (t, 6H), 1,3 (t, 6H), 2,25 (d, 2H), 2,3 (m, 1H), 3,4–3,75 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 4,65 (m, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2990, 1730, 1230, 1120, 1070 cm^{-1} .

(ii) (RS)-4,4-Dietoxi-2-(1-metil-etil)-vajsav-etil-észter előállítása

450 ml dimetil-szulfoxid, 37 g kálium-acetát és 6,8 ml víz elegyéhez 60 g 2-(1-metil-etil)-2-(2,2-dietoxi-etil)-malonsav-dietil-észtert adunk. A reakcióelegyet 18 órán át nitrogénatmoszférában 130–140 °C-on keverjük. Ekkor az elegy mintájának gáz-folyadék kromatográfiás elemzése szerint a reakció 40%-ban ment végbe. Az elegyet további 18 órán át 160–170 °C-on keverjük.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 3000 ml vízzel hígítjuk. A vizes elegyet háromszor 800 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, háromszor 800 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott barna folyadékot frakcionálisan desztilláljuk. 31,8 g halványsárga folyékony (RS)-4,4-dietoxi-2-(1-metil-etil)-vajsav-etil-észtert kapunk; fp.: 68–70 °C/0,2 Hgmm.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 0,9 (d, 6H), 1,0 (m, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,8–2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,4–3,7 (m, 4H), 4,05–4,2 (m, 2H), 4,45 (m, 1H) ppm.

Ezt a vegyületet a Chem. Abstr. 59, 5012g (1963) és 51, 12086c (1957) referátumban leírt eljárással is előállíthatjuk.

(iii) (RS)-4-(Dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észter, (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észter és elegyeik előállítása

4,64 ml vízmentes dimetil-formamidba 5 °C-on 5,50 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk. Kezdetben viszkózus oldat képződik, majd az elegy megszilárdul. Az elegyhez 10 ml 1,2-diklór-etánt adunk, és az elegyet 45 percig 60 °C-on keverjük.

Az így kapott Vilsmeier-Haack-reagensbe 5 g (RS)-4,4-dietoxi-2-(1-metil-etil)-vajsav-etil-észtert 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet további 1 órán át 60 °C-on tartjuk.

A reakcióelegyből mintát veszünk, a mintát szilárd kálium-karbonáthoz adjuk, az elegyet vízzel hígítjuk, és 5 percig 50–60 °C-on tartjuk. Ezt az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot gáz-folyadék kromatográfiás úton elemzzük. Az elemzés adatai szerint a reakció 30%-ban ment végbe.

A reakcióelegyet további 1 órán át 70 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Ezután az elegyet újabb 1 órán át 70 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és óvatosan fölöslegben vett szilárd kálium-karbonáthoz adjuk. A kapott szuszpenziót jég és víz keverékével óvatosan hígítjuk, majd a képződött elegyet 10 percig forrásban lévő vízfürdőn melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és telített vizes nátrium-klorid oldatot adunk hozzá. A terméket kétszer 750 ml etil-acetáttal kivonjuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A barna, folyékony maradékot az illékony

szennyezőanyagok eltávolítása céljából 0,5–1,0 Hgmm nyomáson 50 °C-on tartjuk.

Az így kapott 3,4 g barna folyékony terméket további tisztítás nélkül használjuk fel.

A termék gáz-kromatográfiás és tömegspektroszkópiai elemzés alapján 68 tömeg% (RS)-4-(dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észtert (I. vegyület), 12 tömeg% (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észtert (II. vegyület) és szennyezésként 17,5 tömeg% 3-(1-metil-etil)-5-hidroxi-tetrahidrofuran-2-ont (III. vegyület) tartalmaz. Az I. és II. vegyület egymáshoz viszonyított tömegaránya a reakciókörülményektől és az elkülönítés módjától függően változik; valamennyi így előállított termékelegyet azonban megfelel a további származékok előállításának kiindulási anyagaként.

A termékek tömegspektromaiban a molekula-ionok megjelenési helye a következő:

I. vegyület:	227
II. vegyület:	228
III. vegyület:	144

11. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter előállítása

0,2 g, a 10. példa szerint előállított, (RS)-4-(dimetil-amino)-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észtert és (RS)-4-etoxi-3-formil-2-(1-metil-etil)-3-butenkarbonsav-etil-észtert 4:3 tömegarányban tartalmazó elegyet 2 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 0,14 g, az 1. példa szerint előállított 2,2-dimetil-propionamidin-hidrokloridot adunk. Az elegyhez keverés közben 0,06 g nátrium-metoxid 1 ml etanollal készített oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olajos maradékot tisztítás céljából Merck 7729 típusú szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként diklór-metánt, majd 2 térfogat% etil-acetátot tartalmazó diklór-metánt használunk. 0,068 g halványsárga, olajos (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert kapunk.

A termék NMR-spektroma és infravörös spektruma megegyezik a 6. példa szerint előállított vegyületével.

12. példa

A 11. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket a megfelelő amidin-hidrokloridokból. Az amidin-hidrokloridokat az 1. és 9. példában leírt eljárással állítjuk elő.

(i) 2-Metil-propionamidin-hidrokloridból (RS)-2-[2-(1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 0,76 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,34 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 250.

(ii) Ciklopropán-karboxamidin-hidrokloridból (RS)-2-(2-ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,76 (d, 3H), 1,16 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,56 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 248.

(iii) 1-Metil-ciklopropán-karboxamidin-hidroklorid-ből (RS)-2-[2-(1-metil-ciklopropil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,04 (m, 13H), 1,60 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 8,58 (s, 2H) ppm.

Molekula-ion: 262.

(iv) 2,2-Dimetil-butiramidin-hidrokloridból (RS)-2-[2-(1,1-dimetil-prop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észtert állítunk elő.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,00 (m, 18H), 1,80 (q, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 8,68 (s, 2H), ppm.

Molekula-ion: 278.

13. példa

(RS)-2-[2-(2-Metil-prop-1-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav előállítás

5,4 g (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav-etil-észter, 2,16 g lítium-hidroxid-monohidrát, 108 ml tetrahydrofurán és 108 ml víz elegyét 8 órán át 80 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, híg vizes sósavoldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk.

Az olajos maradékot petroléterrel (fp.: 40–60 °C) eldörzsöljük. 2,6 g fehér, szilárd (RS)-2-[2-(2-metil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsavat kapunk.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,8, 1,1 (d₂, J = 7 Hz, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,0–2,5 (m, 1H), 3,2 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,6 (s, 2H), 9,5 (s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyékony paraffin): 2600, 1710, 1550, 1470, 1375, 1305, 720, 650 cm⁻¹.

14. példa

A 13. példában leírt eljárással állítjuk elő a következő (I) általános képletű karbonsavakat a megfelelő észterek hidrolízisével:

(i) (RS)-2-[2-(2-Metil-prop-2-il)-4-klór-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,85, 1,15 (2d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 9,0 (s, 1H) ppm.

GLC retenciós idő: 5,21 perc.

(ii) (RS)-2-[2-(1-metil-etil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,80 (d, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,33 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 8,20 (széles s, 1H), 8,77 (s, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (paraffinpárna): 2970, 1720, 1595, 1555, 1475, 1440, 1190, 910 cm⁻¹.

(iii) (RS)-2-(2-Ciklopropil-pirimidin-5-il)-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,76 (d, 3H), 1,07 (m, 7H), 2,20 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 9,47 (széles, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2970, 1720, 1595, 1550, 1460, 1190, 910 cm⁻¹.

(iv) (RS)-2-[2-(1-Metil-ciklopropil)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

5 NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 1,05 (m, 10H), 1,53 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,93 (széles s, 1H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 2570, 1720, 1595, 1550, 1470, 1440, 1160, 735 cm⁻¹.

10 (v) (RS)-2-[2-(1,1-Dimetil-prop-2-il)-pirimidin-5-il]-3-metil-vajsav.

NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,70 (t, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 7,30 (széles, 1H), 8,73 (s, 2H) ppm.

15 Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2970, 1715, 1595, 1550, 1465, 1435, 1190 cm⁻¹.

15. példa

2,2-Dimetil-butironitril előállítás

20 5 g n-butironitril 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát külső hűtéssel –78 °C-ra hűtjük. Az oldathoz részletekben 220 ml 1 mólos tetrahydrofurános lítium-hexa-metilszilazid-oldatot adunk, miközben a reakcióelegyet körülbelül –70 °C-on tartjuk. A kapott oldatot 1,25 órán át –70 °C-on keverjük, majd részletekben 31 g metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre (körülbelül 20 °C-ra) hagyjuk melegedni, és 18 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakcióelegyet óvatosan vízbe öntjük, és a vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Az olajos maradékot tisztítás céljából atmoszferikus nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 1,1 g 2,2-dimetil-butironitrilt kapunk; fp.: 128–129 °C.

35 NMR-spektrum vonalai (CDCl₃): 0,98 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,47 (q, 2H) ppm.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2990, 2950, 2790, 2240, 1470, 1390, 1370, 1015 cm⁻¹.

40 16. példa

1-Metil-ciklopropán-karbonitril előállítás

(i) 1-Metil-ciklopropán-karbonsav-klorid előállítás
40 mg 1-metil-ciklopropán-karbonsav (gyártja az Aldrich Chemical Company Ltd.) 300 ml kloroformmal készített oldatához keverés közben, részletekben 59,7 g oxalil-kloridot adunk. A kapott elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd az illékony komponenseket atmoszferikus nyomáson lepároljuk. 49 g halványárga folyékony maradékot kapunk, ami gáz-folyadék kromatográfiás elemzés szerint kevés reagálatlan oxalil-kloridot is tartalmaz. Ezt a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 1850, 1780, 1430, 1300, 1285, 1055, 1080, 930 cm⁻¹.

55 (ii) 1-Metil-ciklopropán-karboxamid előállítás

300 ml, külső hűtéssel 0 °C-ra előhűtött tömény vizes ammónia-oldathoz részletekben 49 g 1-metil-ciklopropán-karbonsav-klorid 300 ml kloroformmal készített oldatát adjuk. A reakcióelegy spontán 20 °C-ra melegedik, és az elegyből fehér csapadék válik ki. A

kivált csapadék további kloroform hozzáadásakor feloldódik. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A szilárd maradékot kloroform és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk. 17,6 g színtelen, kristályos 1-metil-ciklopropán-karboxamidot kapunk; op.: 148 °C.

Infravörös spektrum sávjai (paraffinpárna): 3390, 3200, 1660, 1615, 1405, 1245, 1110, 880 cm^{-1} .

(iii) 1-Metil-ciklopropán-karbonitril előállítása

7,0 g 1-metil-ciklopropán-karboxamid és főlöslégben vett foszfor-pentoxid elegyét 200 °C-on tartjuk, és a reakcióelegyből folyamatosan kidesztilláljuk a képződött 1-metil-ciklopropán-karbonitrilt. A terméket szedőben kondenzáltatjuk. 2,3 g 1-metil-ciklopropán-karbonitrilt kapunk; fp.: 126 °C.

Infravörös spektrum sávjai (folyadékfilm): 2980, 2950, 2250, 1465, 1430, 1035, 955, 895 cm^{-1} .

NMR-spektrum vonalai (CDCl_3): 0,76 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,40 (s, 3H) ppm.

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű pirimidinszármazékok előállítására – a képletben

R^1 hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent,

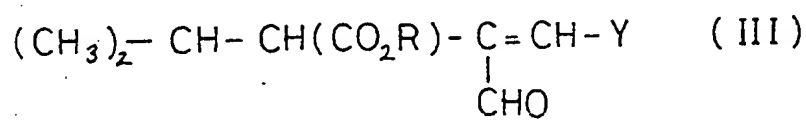
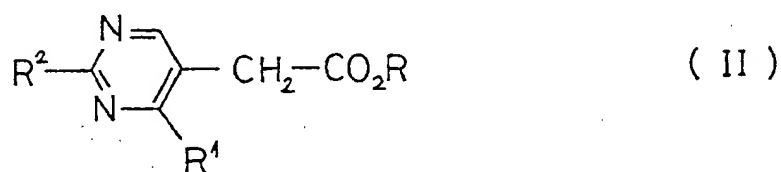
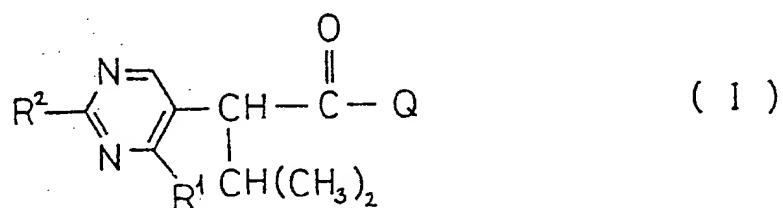
R^2 az α -helyzetben elágazó láncú 3–6 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben metilcsoporttal szubsztituált 3–6 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent, és

Q 1–6 szénatomos alkoxics csoportot vagy hidroxilcsoportot jelent –, azzal jellemezve, hogy

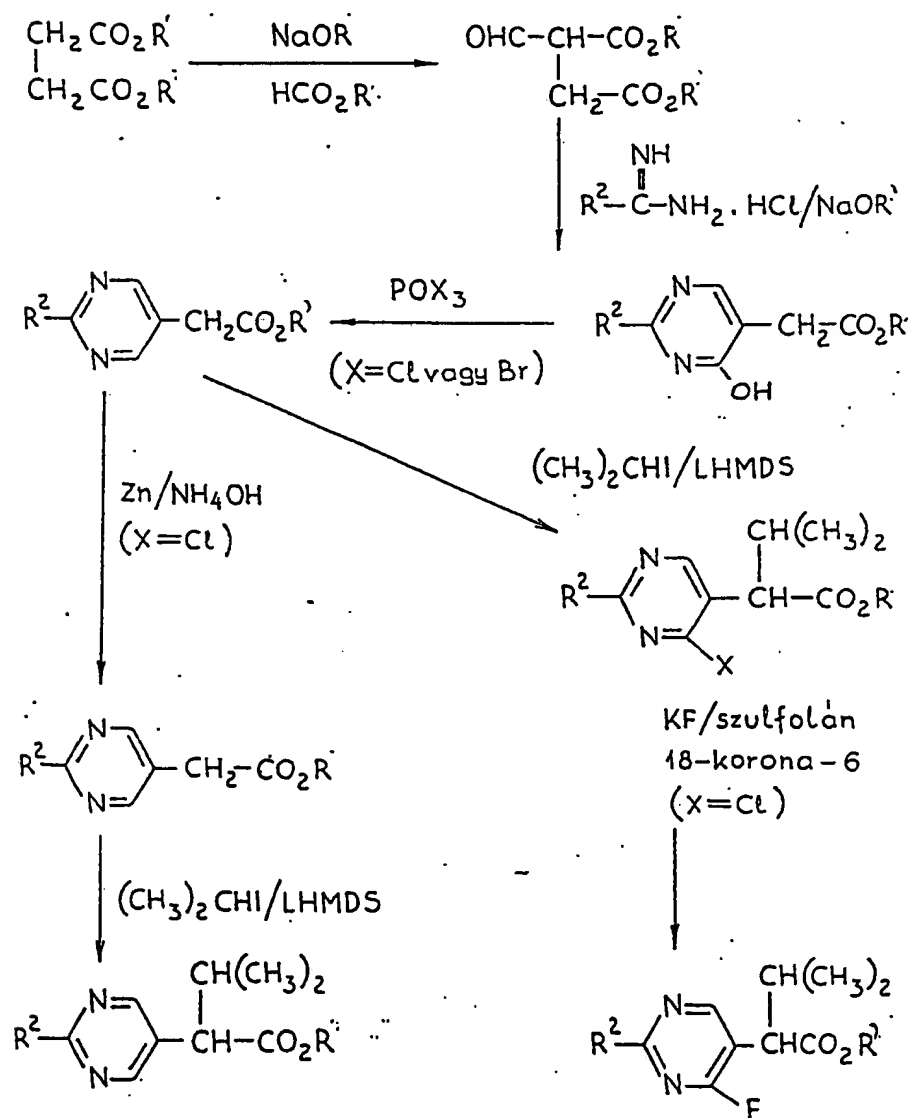
10 a) Q helyén 1–6 szénatomos alkoxics csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (II) általános képletű vegyületeket – a képletben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent és R^1 és R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti – bázis jelenlétében 2-halogén-propánnal reagáltatjuk, vagy

15 b) Q helyén 1–6 szénatomos alkoxics csoportot és R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a (III) általános képletű vegyületeket – a képletben Y metoxi- vagy dimetil-amincsoportot jelent és R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent – (IV) általános képletű amidine-vel reagáltatjuk – a képletben R^2 jelentése a tárgyi kör szerinti –,

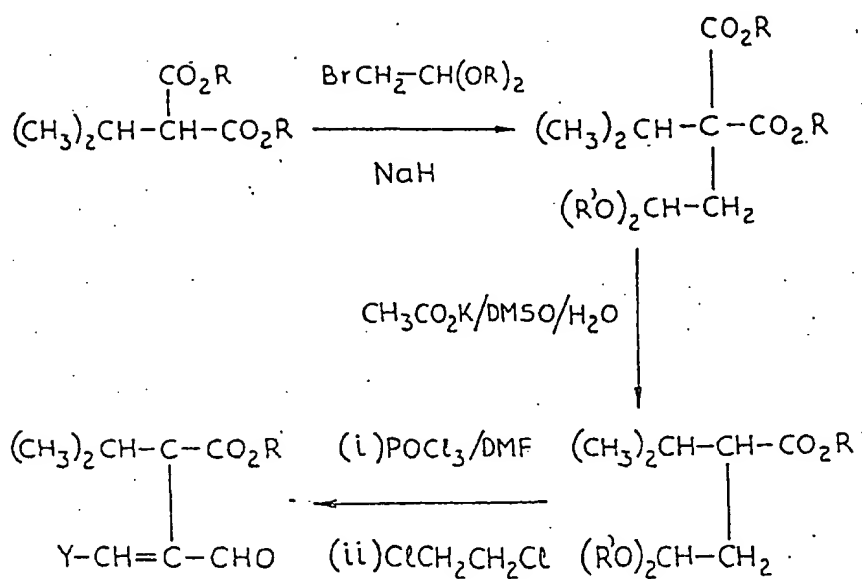
20 és kívánt esetben az így kapott, Q helyén 1–6 szénatomos alkoxics csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket hidrolízissel a megfelelő, Q helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk.



A reakcióvázlat



Breakióvázlat



(Y = N(CH₃)₂, OR
vagy azok elegye)

